

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

TESE DE DOUTORADO

**EFICÁCIA DO SUPORTE VENTILATÓRIO COM DOIS NÍVEIS DE PRESSÃO  
NO TRATAMENTO DE PACIENTES ESTÁVEIS COM SÍNDROME  
OBESIDADE HIPOVENTILAÇÃO: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

CAROLINE PERSCH ROYER

Porto Alegre,  
2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

**EFICÁCIA DO SUPORTE VENTILATÓRIO COM DOIS NÍVEIS DE PRESSÃO  
NO TRATAMENTO DE PACIENTES ESTÁVEIS COM SÍNDROME  
OBESIDADE-HIPOVENTILAÇÃO: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

CAROLINE PERSCH ROYER

“Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências  
Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito  
parcial para o título de Doutor”

Orientadora: Prof. Graciele Sbruzzi

Porto Alegre,  
2019

## CIP - Catalogação na Publicação

Royer, Caroline Persch

EFICÁCIA DO SUPORTE VENTILATÓRIO COM DOIS NÍVEIS DE PRESSÃO NO TRATAMENTO DE PACIENTES ESTÁVEIS COM SÍNDROME OBESIDADE-HIPOVENTILAÇÃO: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE / Caroline Persch Royer. -- 2019.  
87 f.

Orientadora: Graciele Sbruzzi.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Síndrome Obesidade Hipoventilação. 2. Medicina do Sono. I. Sbruzzi, Graciele, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

*Dedico esta Tese a todos os  
pacientes com distúrbios  
do sono.*

## AGRADECIMENTOS

À *Prof<sup>a</sup>. Dra. Graciele Sbruzzi*, por ser minha orientadora e estar sempre disponível para me auxiliar. Obrigada por todo empenho e dedicação para a minha formação acadêmica e para o meu crescimento pessoal.

Aos professores do Programa de Pós Graduação em Ciências Pneumológicas, por terem me proporcionado aprendizado em diversas áreas da Pneumologia.

Aos médicos e funcionários do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clinicas de Porto Alegre, que me acolheram durante a residência médica em Medicina do Sono e durante a realização deste trabalho.

Aos médicos do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital de Clinicas de Porto Alegre, em especial à *Dra Cláudia Schweiger*, à *Dra Denise Manica* e à *Dra Luisi Rabaioli*, por terem sido grandes amigas e pessoas fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao *Prof. Dr. Paulo Dalcin*, por ser exemplo de médico e professor desde a minha graduação, onde me encantei pela maneira simples, mas atenciosa e confiante, como sempre tratava os pacientes. Obrigada por ser meu exemplo de relação médico-paciente. Obrigada pelo incentivo.

Ao *Dr. Vinicius Guerra*, pelo apoio durante a execução do trabalho.

À *Prof. Dra Mirela Jobim (in memoriam)*, por ser minha orientadora de iniciação científica, tendo despertado em mim o interesse pela pesquisa. Obrigada por todos os ensinamentos e por ser meu exemplo de médica!

Aos meus grandes amigos *Caroline Daitx*, *Átila Miranda* e *Fernando Amaral*, pelo apoio e incentivo durante esta jornada.

Ao meu irmão *Gabriel* e ao meu afilhado *Antônio*, e a minha cunhada *Letícia*, pelo carinho e suporte. Obrigada por serem minha família.

À minha mãe *Alódia*, pelo amor incondicional de sempre. Por ser minha melhor amiga.

Ao meu pai *Remo (in memoriam)*, por sempre ter me apoiado. Esta conquista é tua também meu pai! Obrigada por ser o melhor pai do mundo para mim. Eu queria muito que estivesse aqui para ver isso e me abraçar.

Ao meu não somente esposo, mas também amigo e companheiro de todas as horas, *Rodrigo*, por estar sempre ao meu lado, me incentivando, me amando, e, acima de tudo, me tolerando nos momentos de mau-humor.

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS .....	8
LISTA DE TABELAS .....	10
LISTA DE FIGURAS.....	11
RESUMO.....	13
ABSTRACT.....	15
1. INTRODUÇÃO.....	17
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	20
3. JUSTIFICATIVA.....	31
4. OBJETIVOS.....	32
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA INTRODUÇÃO E DO REFERENCIAL TEÓRICO.....	33
6. ARTIGO.....	38
Página do Título.....	38
Resumo.....	40
Abstract.....	42
Introdução.....	44
Material e Métodos.....	45
Resultados.....	47
Discussão.....	51
Conclusão.....	54
Referências bibliográficas.....	55
Tabelas.....	59
Figuras.....	71
7. CONCLUSÕES.....	84
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	85
9. APÊNDICE.....	86

## LISTA DE ABREVIATURAS

AVAPS	Suporte de Pressão com Volume Médio Garantido (Average volume-assured pressure support)
AEV	Aconselhamento de Estilo de Vida
Bilevel/BVS	Suporte Ventilatório com Dois Níveis de Pressão
CPAP	Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas (Continuous Positive Airway Pressure)
EPAP	Pressão Positiva Expiratória nas Vias Aéreas (Expiratory Positive Airway Pressure)
ESE	Escala de Sonolência de Epworth (Epworth Sleepiness Scale)
FOSQ	Functional Outcomes of Sleep Questionnaire
HCO <sub>3</sub>	Bicarbonato Sérico
IMC	Índice de Massa Corporal
IPAP	Pressão Inspiratória Positiva nas Vias Aéreas (Inspiratory Positive Airway Pressure)
PaCO <sub>2</sub>	Pressão Parcial de Dióxido de Carbono -CO <sub>2</sub> - no Sangue Arterial
PaO <sub>2</sub>	Pressão Parcial de Oxigênio -O <sub>2</sub> - no Sangue Arterial
PtcCO <sub>2</sub>	Pressão Transcutânea de Dióxido de Carbono
S	Modo de Ventilação Espontâneo (S mode)
SAOS	Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono
SF 36	Medical Outcome Survey Short Form 36
SOH	Síndrome Obesidade Hipoventilação
SRI	Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire



ST	Modo de Ventilação Espontâneo Temporizado (Spontaneous Timed Mode)
TTS<90%	Tempo Total de Sono com Saturação de Oxigênio< 90%
VNI	Ventilação Não Invasiva

## LISTA DE TABELAS

Manuscrito

Table 1	Characteristics of included studies.....59
Table 2	Risk of bias of included studies.....65
Table 3	Quality of evidence using The GRADE approach.....66

## LISTA DE FIGURAS

Revisão da Literatura:

Figura 1	Fisiopatologia da Síndrome Obesidade Hipoventilação.....22
----------	--

Manuscrito:

Figure 1	Prisma Flow Diagram.....71
Figure 2	Comparison between Bilevel Ventilatory Support (BVS) <i>versus</i> lifestyle counseling and BVS <i>versus</i> other Positive Airway Pressure (PAP) modalities regarding PaCO <sub>2</sub> .....72
Figure 3	Comparison between Bilevel Ventilatory Support (BVS) <i>versus</i> lifestyle counseling and BVS <i>versus</i> other Positive Airway Pressure (PAP) modalities regarding regarding PaO <sub>2</sub> .....73
Figure 4	Comparison between Bilevel Ventilatory Support (BVS) <i>versus</i> lifestyle counseling and BVS <i>versus</i> other Positive Airway Pressure (PAP) modalities regarding regarding HCO <sub>3</sub> .....74
Figure 5	Comparison between Bilevel Ventilatory Support (BVS) <i>versus</i> lifestyle counseling regarding Total Sleep Time with Oxygen Saturation <90%.....75
Figure 6	Comparison between Bilevel Ventilatory Support (BVS) <i>versus</i> BVS with Average Volume Assured Pressure Support (AVAPS) regarding Transcutaneous Pressure of Carbon Dioxide (PtcCO <sub>2</sub> ).....76
Figure 7	Comparison between Bilevel Ventilatory Support (BVS) <i>versus</i> lifestyle counseling and BVS <i>versus</i> Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) regarding Epworth Sleepiness Scale (ESS).....77
Figure 8	Comparison between Bilevel Ventilatory Support (BVS) <i>versus</i> lifestyle counseling and BVS <i>versus</i> Continuous Positive Airway

	Pressure (CPAP) regarding Medical Outcome Survey Short Form (SF36) – Physical Component.....78
Figure 9	Comparison between Bilevel Ventilatory Support (BVS) <i>versus</i> lifestyle counseling and BVS <i>versus</i> other Positive Airway Pressure (PAP) modalities regarding Medical Outcome Survey Short Form (SF36) – Mental Component.....79
Figure 10	Comparison between Bilevel Ventilatory Support (BVS) <i>versus</i> lifestyle counseling regarding Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ).....80
Figure 11	Comparison between Bilevel Ventilatory Support (BVS) <i>versus</i> BVS with Average Volume Assured Pressure Support (AVAPS) regarding Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire (SRI).....81
Figure 12	Comparison between Bilevel Ventilatory Support (BVS) <i>versus</i> Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) regarding compliance to treatment.....82
Figure 13	Comparison between Bilevel Ventilatory Support (BVS) <i>versus</i> lifestyle counseling and BVS <i>versus</i> Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) regarding weight loss.....83

## RESUMO

**Introdução:** A prevalência da Síndrome Obesidade Hipoventilação (SOH) tem aumentado e está associada ao desenvolvimento de diversas doenças e a altas taxas de mortalidade. A terapia com o uso de pressão positiva na via aérea (PAP) é o tratamento de escolha para esta síndrome, embora ainda não esteja evidente qual o melhor modo ventilatório a ser utilizado nestes pacientes.

**Objetivo:** Revisar sistematicamente os efeitos do suporte ventilatório com dois níveis de pressão positiva (Bilevel) em pacientes com SOH, comparando-o a outras modalidades terapêuticas.

**Métodos:** Foi realizada uma busca nos bancos de dados eletrônicos (MEDLINE acessado via PubMed, Cochrane CENTRAL, EMBASE e Lilacs) incluindo estudos publicados até junho de 2018. A metodologia seguiu as diretrizes do PRISMA Statement. Estudos randomizados comparando o tratamento com o uso de Bilevel a outras modalidades terapêuticas - como aconselhamento de estilo de vida, pressão positiva contínua em via aérea (CPAP) ou suporte de pressão com volume médio garantido (AVAPS) – foram incluídos. O desfecho primário avaliado foi mudança nos níveis arteriais de dióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$ ). Desfechos secundários incluídos foram pressão arterial parcial de oxigênio ( $\text{PaO}_2$ ), bicarbonato sérico ( $\text{HCO}_3$ ), porcentagem de tempo total de sono (TTS) com saturação de oxigênio  $<90\%$ , pressão transcutânea de dióxido de carbono ( $\text{PtcCO}_2$ ), Escala de Sonolência de Epworth (ESE), Medical Outcome Survey Short Form (SF36), Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ), Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire (SRI), adesão ao tratamento e perda de peso.

**Resultados:** Dos 176 artigos identificados na busca, sete estudos foram incluídos. Quando o Bilevel foi comparado à aconselhamento de estilo de vida, a intervenção foi superior ao aconselhamento em melhorar  $\text{PaCO}_2$  (-2.90 mmHg; 95%CI -4.28 to -1.52),  $\text{PaO}_2$  (2.89 mmHg; 95%CI 0.33 to 5.46),  $\text{HCO}_3$  (-2.55mmol/L; 95%CI -3.28 to -1.81), porcentagem de TTS  $<90\%$  (-30.55%; 95%CI -37.98 to -23.12), ESE (-2.52; 95%CI -4.16 to -0.88) e FOSQ (6.33; 95%CI 1.78 to 10.88). Entretanto, quando a ventilação em dois níveis de pressão padrão foi comparada a outras modalidades de PAP, não houve diferença em nenhum dos desfechos avaliados.

Conclusão: O tratamento utilizando dois níveis de pressão positiva em via aérea é superior ao aconselhamento de estilo de vida. Diferentes modalidades de pressão positiva em via aérea parecem ser igualmente eficazes.

Registro PROSPERO CRD42017065326.

Palavras chave: Síndrome Obesidade Hipoventilação; ventilação não invasiva; suporte ventilatório com dois níveis de pressão; pressão positiva em via aérea; revisão.

## ABSTRACT

**Introduction:** Obesity hypoventilation syndrome (OHS) prevalence has been increasing and is associated with the development of several diseases and with high mortality rates. Positive airway pressure (PAP) therapy is currently the treatment of choice for this disease, although the optimal therapy ventilatory mode for these patients remains unclear.

**Objective:** To systematically review the effects of bilevel ventilatory support (BVS) in patients with Obesity Hypoventilation Syndrome (OHS).

**Methods:** A search of databases (MEDLINE accessed by PubMed, Cochrane CENTRAL, EMBASE and LILACS) was conducted from inception to June 2018. The methodology followed the guidelines of the PRISMA statement.

Randomized trials comparing BVS to other therapeutic modalities such as lifestyle counseling, continuous positive airway pressure (CPAP) or BVS with average volume assured pressure support for the treatment of patients with OHS were included. The primary outcome was change in daytime arterial carbon dioxide levels (PaCO<sub>2</sub>). Secondary outcomes measures included arterial partial pressure of oxygen (PaO<sub>2</sub>), blood bicarbonate (HCO<sub>3</sub>), percentage of total sleep time (TST) with oxygen saturation <90%, transcutaneous pressure of carbon dioxide (PtcCO<sub>2</sub>), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Medical Outcome Survey Short Form (SF36), Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ), Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire (SRI), compliance to treatment, and weight loss.

**Results:** Of 176 articles identified, seven studies were included. When BVS was compared to lifestyle counseling, the intervention was superior in improving PaCO<sub>2</sub> (-2.90 mmHg; 95%CI -4.28 to -1.52), PaO<sub>2</sub> (2.89 mmHg; 95%CI 0.33 to 5.46), HCO<sub>3</sub> (-2.55mmol/L; 95%CI -3.28 to -1.81), percentage of TST<90% (-30.55%; 95%CI -37.98 to -23.12), ESS (-2.52; 95%CI -4.16 to -0.88) and FOSQ (6.33; 95%CI 1.78 to 10.88). However, when BVS was compared to other PAP modalities, there was no difference in any of the outcomes evaluated.

**Conclusions:** Treatment using BVS therapy is superior to lifestyle counseling. Different PAP modalities appear to be equally effective in improving outcomes.

PROSPERO registration number: CRD42017065326

Keywords: Obesity hypoventilation syndrome; non-invasive ventilation; bilevel ventilatory support; positive airway pressure; review.



## 1. INTRODUÇÃO

A Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é o mais comum distúrbio respiratório do sono, sendo que sua prevalência estimada varia entre 23 e 49% da população (1), podendo atingir valores ainda maiores dependendo do gênero, idade, índice de massa corporal e critérios utilizados para o diagnóstico. A prevalência de SAOS estimada na população brasileira é de 32,8% (2). A SAOS é caracterizada por episódios recorrentes de obstrução parcial (hipopneia) ou total (apneia) das vias aéreas superiores durante o sono, apesar da manutenção dos esforços inspiratórios (3), resultantes da obstrução da via aérea superior durante o sono, o que ocorre devido ao tônus motor inadequado da musculatura da língua e/ou dos músculos dilatadores da via aérea (4). O diagnóstico de SAOS é realizado pela história clínica em associação ao exame de polissonografia. O maior fator predisponente para SAOS é o excesso de peso. Estima-se que cerca de 60% dos casos de SAOS moderada e severa sejam atribuídos à obesidade (3).

Apesar do distúrbio respiratório do sono, a maioria dos pacientes com SAOS e obesidade consegue manter níveis diurnos adequados de dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ). Entretanto, uma pequena porcentagem destes pacientes irá desenvolver hipercapnia diurna na ausência de doenças pulmonares ou neuromusculares subjacentes, sendo diagnosticados com Síndrome Obesidade Hipoventilação (SOH) (5). Os critérios diagnósticos para a SOH incluem a presença de hipoventilação diurna ( $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ ), obesidade ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ ) e presença de distúrbio respiratório do sono, devendo-se excluir outras causas de hipoventilação, como doenças do parênquima pulmonar ou da via aérea, patologias pulmonares vasculares, desordens da parede torácica, uso de medicações, desordens neurológicas e musculares ou síndromes congênitas ou idiopáticas que cursem com hipoventilação alveolar central (3). Mais recentemente, tem sido sugerido que um nível elevado de bicarbonato sérico ( $\text{HCO}_3$ ) ( $> 27 \text{ mmol/L}$ ), na ausência de outras causas para alcalose metabólica, associado ao nadir de saturação de oxigênio durante a noite, poderia ser uma ferramenta importante na triagem da SOH em pacientes com SAOS, permitindo um diagnóstico mais precoce (6). O  $\text{HCO}_3$  mostra-se menos sensível às mudanças transitórias frequentemente vistas nas medidas de  $\text{PaCO}_2$ ,

relacionadas a dor e a ansiedade provenientes do processo de punção arterial; entretanto, não há um consenso sobre a inclusão deste marcador e valores de corte não foram estabelecidos (7-11).

A prevalência da SOH na população geral é estimada em torno de 0,15 a 0,6% (10, 12-14). Embora possa existir de forma isolada, a SOH está frequentemente associada à SAOS. Aproximadamente 80-90% dos pacientes com SOH apresentam SAOS associada (3, 15). Cerca de 10-20% dos pacientes apresentam SOH sem a presença de apneia obstrutiva do sono. O distúrbio do sono neste pequeno subgrupo de pacientes é marcado pela hipoventilação durante o sono e é definido por um aumento na  $\text{PaCO}_2$  durante o sono (caracterizado por um aumento de 10mmHg acima do valor da vigília,  $\text{PaCO}_2 > 55\text{mmHg}$  por mais de 10 minutos durante o sono, ou dessaturação significativa que não pode ser explicada pela presença de apneias ou hipopneias) (14, 15).

Comparados com obesos sem hipoventilação, os pacientes com SOH utilizam mais recursos médicos, são mais comumente hospitalizados e necessitam mais frequentemente de cuidados em unidades de tratamento intensivo. O desenvolvimento de hipertensão pulmonar em pacientes com SOH é mais comum e a doença mostra-se mais severa do que em pacientes com SAOS isolada. Outras comorbidades comumente encontradas em pacientes com SOH são insuficiência cardíaca congestiva, diabetes do tipo II e eritrocitose (16-18).

Os objetivos do tratamento da SOH são reverter as principais anormalidades fisiológicas que dão origem à síndrome, visando normalizar a respiração durante o sono, reduzir o peso corporal e otimizar as trocas gasosas. O uso de pressão positiva na via aérea (PAP) segue como primeira linha de tratamento, proporcionando melhorias imediatas nas trocas gasosas durante o sono. O tratamento pode ser realizado através do uso de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) ou de ventilação não invasiva (VNI) com dois níveis de pressão positiva nas vias aéreas (Bilevel), sendo a adesão à terapia um importante fator na resposta ao tratamento (7, 19).

Uma vez que a obstrução das vias aéreas superiores é extremamente comum nos pacientes com SOH, a terapia com CPAP controla efetivamente as desordens respiratórias durante o sono e reverte a insuficiência respiratória

diurna em grande parte dos pacientes (7, 19-21). A resposta positiva ao uso do CPAP é mais provável em pacientes com SAOS grave concomitante (maior IAH), pacientes menos obesos e com menor tempo total de sono com saturação menor que 90%, nos quais a obstrução da via aérea superior é a principal causa para o desenvolvimento da hipercapnia (22, 23). Até o momento, não há evidências na literatura que comprovem a superioridade do uso de um modo de pressão positiva em detrimento ao outro.

## **2. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 Fisiopatologia da síndrome obesidade hipoventilação**

O mecanismo fisiopatológico pelo qual a obesidade leva a hipoventilação é complexo e não completamente compreendido. Vários mecanismos têm sido propostos na patogênese da SOH, incluindo alterações mecânicas respiratórias secundárias à obesidade, hipercapnia aguda devido aos eventos obstrutivos durante o sono, hipoventilação central secundária a resistência à leptina e uma resposta compensatória alterada à hipoventilação crônica durante o sono (14, 24-29).

Diversas alterações na fisiologia respiratória podem ser explicadas pela obesidade em si, e estão relacionadas não somente a quantidade de gordura, mas também ao padrão de distribuição do tecido adiposo. Um padrão de distribuição centrípeto da gordura está associado a um maior impacto na mecânica ventilatória do que um padrão de distribuição periférico da gordura, independente do IMC. Pacientes com SOH tendem a apresentar distribuição predominantemente central da gordura (5, 30, 31).

A obesidade impõe uma carga mecânica significativa, o que leva a uma redução na complacência pulmonar, um aumento da resistência pulmonar, e a um estado de relativa fraqueza muscular, levando ao aumento do trabalho ventilatório (24, 32-34).

Entretanto, a obesidade não parece ser o único fator determinante para o desenvolvimento da hipoventilação nesses pacientes, tendo em vista que menos de 1/3 dos obesos mórbidos desenvolvem hipercapnia crônica (12, 24, 35). Indivíduos com SOH, quando comparados a obesos mórbidos eucápnicos com SAOS, apresentam maior resistência de via aérea superior (VAS) na posição sentado, e quando comparados a pacientes não obesos apresentam maior resistência de via aérea superior tanto na posição sentado quanto na posição supino. É provável que este aumento da resistência na VAS possa contribuir para o aumento do trabalho respiratório visto nesses pacientes (5, 25). Além disso, devido a VAS ser uma estrutura maleável, sem suporte ósseo rígido, esta se torna suscetível ao colapso quando submetida a pressões negativas geradas

durante a inspiração e as pressões positivas extraluminais exercidas pelo tecidos. Os músculos dilatadores da VAS são responsáveis por manter a patência desta estrutura. Durante a vigília, esses músculos são eficazes em exercer sua função; entretanto, durante o sono, a atividade desses músculos diminui. Assim, em um indivíduo suscetível, essa perda de atividade muscular durante o sono pode originar eventos respiratórios obstrutivos. Existem pelo menos 20 músculos dilatadores que circundam as vias aéreas superiores, atuando sobre a língua, o palato mole, o osso hióide e a faringe. O papel do músculo genioglosso tem sido extensamente estudado e acredita-se que este desempenhe papel chave na patogênese da SAOS (36).

As alterações nos volumes pulmonares relacionadas a obesidade são mais acentuadas nos pacientes com SOH do que as alterações vistas em pacientes eucápnicos igualmente obesos (34, 37). A complacência pulmonar, a capacidade residual funcional (CRF) e o volume de reserva expiratório (VRE) geralmente estão reduzidos nesses pacientes (11). Baixos volumes pulmonares, em especial o VRE, favorecem o fechamento da pequena via aérea e podem culminar em uma inadequada relação ventilação/perfusão (5, 11, 38). As alterações na mecânica pulmonar podem se traduzir na espirometria pela redução da capacidade vital forçada (CVF) e do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), estando preservada a relação VEF1/CVF. Estes achados espirométricos podem ser explicados pela combinação dos mecanismos respiratórios alterados e da fraqueza dos músculos respiratórios (16, 32, 33, 37, 39-42).

Durante o sono, a disfunção respiratória já existente nesses pacientes tende a se tornar ainda mais acentuada, já que além da redução da resposta ventilatória à hipoxemia e à hipercapnia que ocorrem fisiologicamente durante o sono, o paciente assume a posição de decúbito dorsal, aumentando o trabalho respiratório devido a projeção cefálica do diafragma causada pela adiposidade central e pelo aumento de carga, colocando o diafragma em desvantagem mecânica (11, 43).

A leptina, conhecida como o hormônio da saciedade, é produzida pelos adipócitos e atua na estimulação da ventilação. A obesidade gera aumento do tecido adiposo, e, com isso, alterações na função respiratória, que culminarão em acúmulo de CO<sub>2</sub>. Ao mesmo tempo, o aumento de tecido adiposo irá

aumentar da produção de leptina, que deve gerar aumento da resposta ventilatória com vistas a eliminar o CO<sub>2</sub> acumulado. Este é o mecanismo pelo qual a maior parte dos obesos não desenvolve hipercapnia. Entretanto, pacientes com SOH parecem desenvolver resistência à leptina, e, mesmo com altos níveis desse hormônio, não apresentam resposta ventilatória adequada (14, 44-47).

Um modelo tem sido utilizado para explicar a fisiopatologia da SOH e propõe que, em pacientes com SAOS, a ventilação minuto é mantida devido ao aumento da ventilação minuto entre os eventos respiratórios obstrutivos. No entanto, se esta hiperventilação não for adequada para eliminar o acúmulo de CO<sub>2</sub> retido durante os eventos obstrutivos do sono ou se a resposta ao CO<sub>2</sub> estiver reduzida, haverá acúmulo de CO<sub>2</sub>. Esta hipercapnia aguda gera uma reabsorção renal de bicarbonato, que visa manter o equilíbrio ácido-básico, aumentando o nível de bicarbonato sérico. Por sua vez, o aumento do bicarbonato sérico será responsável pela retenção de CO<sub>2</sub> durante a vigília, que não é corrigida até o próximo período de sono. Assim, uma elevação sustentada de bicarbonato se inicia, aumentando a capacidade de tamponamento de CO<sub>2</sub>, atenuando a queda do pH no líquido cefaloraquidiano, que normalmente resultaria em hipercapnia, reduzindo a resposta ventilatória e levando a hipercapnia diurna crônica. (11, 24, 48-54) (Figura 1).

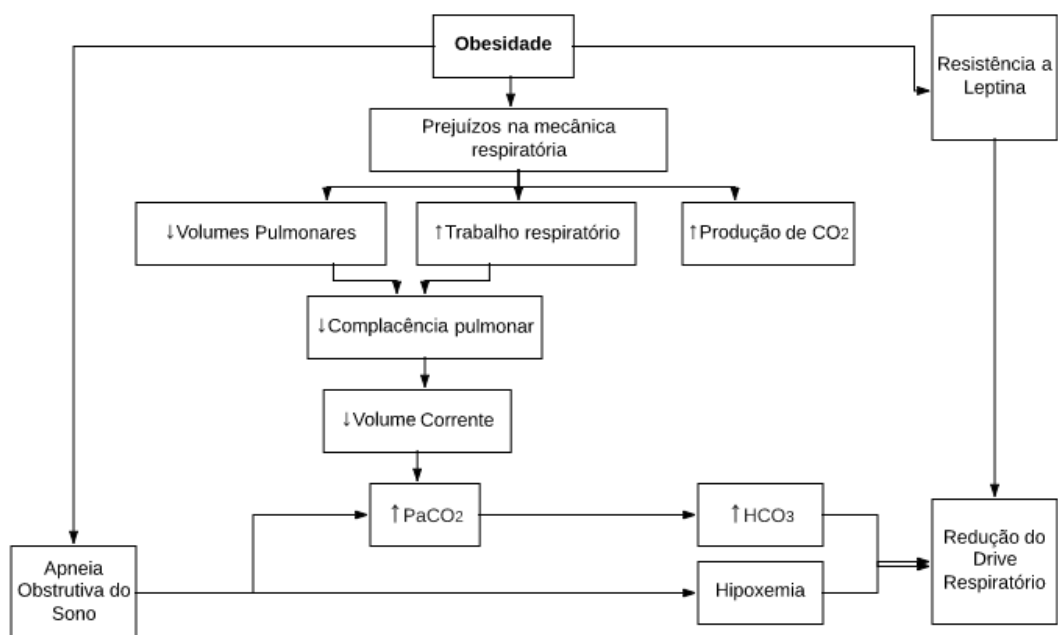


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos relacionados ao desenvolvimento da Síndrome Obesidade Hipoventilação – Adaptado de Iftikhar et al. (29).

Os mecanismos pelos quais a hipercapnia diurna melhora com o uso de PAP são igualmente complexos e não completamente compreendidos. O uso de pressão positiva pode agir sobre os mecanismos respiratórios alterados, sobre a resposta central a hipercapnia, sobre a disfunção neurohormonal e sobre os distúrbios respiratórios do sono (26, 27). O uso do CPAP age reduzindo a carga mecânica e impedindo a obstrução repetida da VAS durante o sono. O uso de VNI age reduzindo a atividade muscular inspiratória e, conseqüentemente, reduzindo a carga mecânica, favorecendo o descanso muscular e melhorando a eficácia muscular no dia seguinte (26, 55). A melhora da eficácia dos músculos respiratórios e a resolução das áreas de atelectasia pode resultar em aumento dos volumes pulmonares. Entretanto, as evidências sobre a melhora dos parâmetros na espirometria com o uso de VNI ainda são controversos na literatura (56-60).

Embora a fisiopatologia da SOH não seja completamente compreendida, os pacientes com SOH apresentam uma falha nos mecanismos compensatórios que deveriam ajustar a mecânica ventilatória ao excesso de peso ao qual o sistema respiratório está sendo exposto. Entender que a natureza desta condição é multifatorial e que a contribuição de cada fator varia entre os indivíduos é fundamental para obter êxito no tratamento desses pacientes (7).

## **2.2 Modalidades terapêuticas**

Deve-se ter em mente que a obesidade, embora não possa explicar completamente a fisiopatologia da síndrome, é o fator desencadeante das alterações respiratórias vistas neste grupo de pacientes. Assim, não somente o tratamento das desordens respiratórias deve ser priorizado, mas também um manejo multidisciplinar, incluindo a adequada avaliação e tratamento da obesidade e o estímulo às mudanças no estilo de vida.

### **2.2.1 Tratamento com uso de pressão positiva**

O objetivo da terapia com uso de pressão positiva em pacientes com SOH estáveis é normalizar a respiração durante o sono, consolidando este e otimizando as trocas gasosas (7). Devido à SOH ser uma desordem bastante heterogênea, o tratamento deve ser individualizado para cada paciente. As decisões acerca de qual modalidade de pressão positiva deve ser utilizada são um desafio clínico, principalmente devido a falta de evidências robustas na literatura sobre este tema (61).

Há uma tendência ao uso de VNI em detrimento ao uso de CPAP em pacientes com SOH. Este fato ocorre devido aos pacientes com SOH apresentarem hipoventilação e hipercapnia, e o CPAP, por definição, não ser um ventilador, atuando apenas em alguns dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da SOH (62). Entretanto, tendo em vista que a imensa maior parte dos pacientes com SOH apresentam SAOS concomitante, a terapia com uso de CPAP é eficaz em controlar as desordens respiratórias do sono e reverter a insuficiência respiratória em 50-80% dos pacientes (7, 19, 20). Além de manter a patência da VAS eliminando os eventos obstrutivos, o efeito de insuflação de volume melhora a oxigenação por meio do aumento da capacidade residual funcional e da prevenção do fechamento das pequenas vias aéreas (7, 21, 62). Entretanto, não é esperado que o CPAP tenha papel sobre o trabalho respiratório aumentado devido a complacência torácica reduzida pela sobrecarga causada pela obesidade nem diretamente corrigindo a hipercapnia através do aumento do volume corrente (21).

Alguns fatores têm se mostrado marcadores de boa resposta ao uso de CPAP em pacientes com SOH, sendo eles obesidade menos severa, elevado índice de apneia-hipoapneia (IAH) e menor tempo de sono com saturação de oxigênio <90% (22, 23). Estas características sugerem que a obstrução da via aérea superior é a principal causa para o desenvolvimento da hipercapnia. Embora os protocolos de titulação de muitos centros orientem a alterar o modo de ventilação de CPAP para Bilevel em caso de não correção completa da hipoxemia com o uso do CPAP durante a noite do exame, a falha inicial ao CPAP em corrigir a troca de gases na primeira noite de uso não reflete a melhoria demonstrada com o uso em longo prazo (7, 19, 63, 64). Há evidências da melhora progressiva nos parâmetros (saturação de oxigênio e PaCO<sub>2</sub> diurno) no seguimento de três meses de tratamento com CPAP em pacientes com SOH,



sugerindo que muitos pacientes que inicialmente não apresentam uma resposta adequada ao uso do CPAP podem ser tratados eficazmente por este modo de ventilação após um período inicial de adaptação (20, 64). Da mesma forma, pacientes inicialmente tratados com VNI podem frequentemente ter seu modo de tratamento trocado para CPAP após um período inicial de estabilização (7, 20, 22, 63, 65).

Enquanto a terapia com CPAP fornece um único nível de pressão durante todo o ciclo respiratório, o Bilevel fornece dois níveis pressóricos. O componente de pressão expiratório (EPAP) tem os mesmos efeitos da terapia com CPAP. Já a pressão inspiratória (IPAP) tem o papel de aumentar o volume corrente, atuando diretamente sobre a complacência pulmonar. O Bilevel pode ser utilizado no modo espontâneo (modo S, onde o paciente é responsável pelos disparos respiratórios), no modo espontâneo temporizado (modo ST, no qual, na falta de disparo respiratório pelo paciente em um determinado tempo, o ventilador irá iniciar o ciclo ventilatório) ou no modo temporizado (modo T, no qual o ventilador é responsável pelos ciclos ventilatórios). Tanto o modo S quanto o modo ST têm sido utilizados para o tratamento de pacientes com SOH, sendo o modo ST recomendado na presença de eventos centrais (62, 66). Em pacientes com SOH, o modo S tem sido associado a um aumento de eventos respiratórios, principalmente de origem central e mista, comparado com o uso do modo ST. Este aumento no número de eventos provavelmente esteja relacionado ao aumento da ventilação, reduzindo a PCO<sub>2</sub> abaixo do limiar de apneia e resultando em episódios de interrupção da respiração (62, 67). Por outro lado, presença de assincronias paciente-ventilador e desconforto têm sido descritos com o uso do modo ST (62, 67, 68). Utilizar o modo ST com uma maior taxa de backup com vistas a alcançar uma ventilação mais passiva pode trazer uma respiração mais estável, com melhora da hipercapnia diurna (62, 67, 69).

A grande limitação ao uso de bilevel com pressão de suporte fixa é a incapacidade em manter um volume corrente constante devido às mudanças que ocorrem no esforço respiratório, na complacência torácica e na posição do paciente durante o sono (62, 70). Novos modos ventilatórios têm surgido com o intuito de melhorar ainda mais os parâmetros respiratórios e a adesão ao tratamento. Nos últimos anos, tem ocorrido uma mudança nos modos de ventilação controlada por volume para modos de ventilação controlada por

pressão, permitindo pressões mais baixas e maior conforto ao paciente (71). Estudos têm evidenciado que ventilação controlada por volume e controlada por pressão são igualmente efetivas. Entretanto, enquanto a ventilação controlada por pressão tem se mostrado melhor tolerada pelos pacientes devido a menor variação na pressão de pico inspiratório, a ventilação controlada por volume oferece maior estabilidade no volume corrente, já que esta consegue adequar a pressão de acordo com as variações do esforço respiratório, da complacência da parede torácica e da resistência da via aérea que ocorrem durante o sono (71-74). Assim, os modos ventilatórios híbridos automáticos com volume pré-definido pelo ajuste da pressão de suporte, combinam as vantagens dos dois modos de ventilação (controlado por pressão e controlado por volume) e podem ser mais efetivos. Estes novos modelos, que incluem o suporte de pressão com volume médio garantido (AVAPS), estimam o volume expiratório corrente e ajustam a pressão positiva inspiratória (IPAP) para manter o volume ventilatório (69).

### **2.2.2 Ventilação não invasiva versus pressão contínua na via aérea**

Três ECR compararam o uso de VNI ao uso de CPAP em pacientes com SOH.

Piper et al. (20) randomizaram 36 pacientes com SOH sem hipoxemia noturna persistente grave com o uso de CPAP para receber bilevel (modo S) ou CPAP por um período de 3 meses. PaCO<sub>2</sub>, bicarbonato, SF-36 e ESE melhoraram em ambos os grupos, sem diferença intergrupos. Adesão ao tratamento e perda de peso foram semelhantes entre os grupos. Uma limitação do estudo é que estes resultados somente podem ser aplicados a pacientes com SOH sem hipoventilação persistente grave durante a titulação inicial ao CPAP. Assim, a questão se pacientes com dessaturação grave persistente à titulação inicial teriam resposta completa à terapia com CPAP no seguimento não pode ser determinada a partir deste estudo (61). Outra limitação importante diz respeito ao modo de ventilação utilizado, uma vez que o modo S permite falhas no disparo do estímulo inspiratório ou apnéias centrais. Assim, não se pode afirmar que o fato de o estudo não demonstrar diferença entre o uso de bilevel e CPAP não pode ser devido ao uso do modo S.

Masa et al. (58) realizaram um estudo multicêntrico randomizando 71 pacientes para tratamento com bilevel (modo ST com AVAPS) e 80 pacientes para tratamento com CPAP (há ainda um terceiro grupo, que recebeu aconselhamento de estilo de vida e que será abordado em outro tópico). Não houve diferença na PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, bicarbonato, adesão ao tratamento, ESE, FOSQ e SF-36 entre os grupos tratados com CPAP e Bilevel. Este estudo é muito importante, uma vez que tem um tamanho amostral maior do que outros estudos randomizados e que não excluiu pacientes com hipoxemia resistente ao CPAP. Este estudo também mostra que a eficácia noturna foi semelhante nos grupos que receberam Bilevel e CPAP, mesmo sobre o nível de oxigênio, sugerindo que os mecanismos subjacentes à hipoxemia resistente ao CPAP também se aplicam ao tratamento com VNI.

Howard et al. (21) realizaram um estudo multicêntrico duplo-cego, randomizando 29 pacientes para tratamento com Bilevel (modo ST) e 31 pacientes para tratamento com CPAP. PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, bicarbonato, ESE, SF-36, perda de peso e adesão ao tratamento foram semelhantes entre os grupos após 3 meses de seguimento. Não houve diferença entre a persistência de hipercapnia grave entre os grupos. A gravidade inicial da insuficiência respiratória (PaCO<sub>2</sub>) foi o único preditor para a persistência da insuficiência ventilatória após 3 meses de tratamento. Os achados deste estudo esclarecem questões pendentes do estudo de Piper et al. (20), pois sugerem que o CPAP pode ser usado com segurança para tratar todas as gravidades da SOH após estabilização inicial destes pacientes, desde que seja realizado um monitoramento cuidadoso, já que as duas modalidades terapêuticas mostraram melhorias semelhantes na falência ventilatória e nos sintomas. Uma importante precaução a ser tomada na análise dos resultados deste estudo é que o projeto atual não teve o poder adequado para discernir se a gravidade da SAOS poderia prever o controle da insuficiência ventilatória apenas com CPAP, e a população deste estudo apresentava SAOS grave. Assim, é possível que pacientes com SOH e SAOS leve possam responder diferentemente ao CPAP. Os pacientes com SAOS grave tendem a apresentar uma resposta melhor ao uso do CPAP, uma vez que a obstrução das vias aéreas superiores tem um papel importante na insuficiência respiratória em pacientes com alto índice de apneia.

### **2.2.3 Ventilação não invasiva versus ventilação não invasiva com AVAPS**

Três ECR comparam o uso de Bilevel com pressão fixa ao uso de Bilevel com AVAPS.

Storre et al. (71) realizaram um estudo randomizado crossover com seguimento de seis semanas, incluindo dez pacientes que não responderam à terapia com CPAP e compararam dois modos de ventilação (Bilevel com e sem AVAPS). O uso de Bilevel com AVAPS proporcionou uma redução mais eficiente na pressão transcutânea de dióxido de carbono ( $P_{tc}CO_2$ ) do que o Bilevel padrão; entretanto, essa redução não se refletiu em benefícios clínicos em relação à qualidade do sono ou qualidade de vida quando comparados ao uso da ventilação padrão.

Janssens et al. (75) realizou um ECR com pacientes estáveis com SOH tratados com Bilevel, submetendo estes pacientes a polissonografia com medida de  $P_{tc}CO_2$  em 2 noites consecutivas, com Bilevel com pressão fixa e com AVAPS, em sequência randomizada. O IPAP médio, o volume corrente e a ventilação total aumentaram significativamente com grupo que usou AVAPS. O controle da hipoventilação noturna foi ligeiramente melhor no grupo que recebeu AVAPS ( $P_{tc}CO_2$   $42 \pm 9$  vs.  $45 \pm 5$  mm Hg;  $p=0,04$ ). No entanto, o tempo total de sono e o tempo em estágio 2 de sono (N2) foram maiores no grupo sem AVAPS, e o acordar após o início do sono e os despertares >20 segundos aumentaram com o uso de AVAPS. Subjetivamente, os pacientes descreveram um sono mais leve, de menor qualidade e despertares mais frequentes com o uso do AVAPS. Também, a ventilação foi percebida como menos confortável, com uma percepção aumentada de vazamentos e sensação de "muito ar". Assim, o uso de AVAPS segundo este estudo, tende a um melhor controle da ventilação, mas as custas de uma piora na qualidade do sono e no conforto com o uso do ventilador.

Murphy et al. (69) randomizaram 50 pacientes estáveis com SOH para tratamento com Bilevel com pressão fixa ou com AVAPS, demonstrando que a ventilação com AVAPS tem eficácia semelhante à VNI padrão. Com três meses de seguimento, melhorias na  $PaCO_2$ , bicarbonato, ESS e SRI foram observadas em ambos os grupos, sem diferença entre eles. A  $P_{tc}CO_2$  apresentou melhora

ao final de três meses em relação ao valor basal somente no grupo VNI com pressão fixa, sem diferença entre os grupos. Esses resultados contrastam com estudos prévios, que sugerem que VNI com AVAPS proporcionaria melhorias no controle ventilatório noturno em relação a VNI com pressão fixa (71, 75), com uma maior redução na  $P_{tc}CO_2$ . No entanto, o estudo de Murphy et al. (69) utilizou um protocolo de titulação para minimizar as diferenças entre os grupos, ajustando ambos os modos para que entregassem um volume corrente semelhante aos pacientes. Assim, em estudos anteriores, a configuração do ventilador favoreceu níveis mais altos de pressão de suporte no braço de ventilação com uso de AVAPS, o que pode ter resultado em maior redução na  $P_{tc}CO_2$ .

#### **2.2.4 Pressão positiva na via aérea versus aconselhamento de estilo de vida**

Existem três ensaios clínicos randomizados (ECR) na literatura comparando ventilação não invasiva ao aconselhamento de estilo de vida (AEV).

Borel et al. (76) randomizaram 35 pacientes recém-diagnosticados com SOH para utilizar Bilevel (modo ST) ou receber aconselhamento de estilo de vida (AEV) durante um mês. O uso de Bilevel foi associado a melhora na pressão parcial de dióxido de carbono ( $PaCO_2$ ), no bicarbonato e no tempo total de sono com saturação de oxigênio  $<90\%$  ( $TST < 90\%$ ). Não houve diferença na pressão parcial de oxigênio ( $PaO_2$ ) e na escala de sonolência de Epworth (ESE) entre os grupos. Uma diminuição significativa no índice de massa corporal (IMC) foi observada apenas no grupo que recebeu AEV.

Masa et al. (58) compararam o uso de Bilevel (modo ST com AVAPS) ao uso de CPAP e ao AEV. Neste estudo, com dois meses de acompanhamento, quando o Bilevel (71 pacientes) foi comparada ao AEV (70 pacientes), o Bilevel foi mais eficaz em melhorar a  $PaCO_2$ , o bicarbonato, a porcentagem de  $TST < 90\%$ , a ESE e o FOSQ. Não houve diferença intergrupos na  $PaO_2$ , SF-36 ou perda de peso.

Masa et al. (59) compararam, em um ECR com seguimento de 2 meses, o uso de Bilevel (modo ST com AVAPS) ao AEV, incluindo apenas pacientes sem SAOS grave. Este estudo é muito importante devido à escassez de

evidências em pacientes com SOH sem SAOS grave. O uso de Bilevel foi relacionado a uma melhora significativa nos componentes da PaCO<sub>2</sub>, bicarbonato, porcentagem de TST <90%, ESE e SF-36 no grupo. Não houve diferença na PaO<sub>2</sub>, no componente físico do SF-36, no FOSQ e na perda de peso entre os grupos.

Uma questão importante é que nos estudos realizados por Masa et al. (58, 59), todos os pacientes receberam orientação sobre modificação do estilo de vida (dieta de 1000 calorias, hábitos regulares de sono, exercícios físicos, evitar sedativos, estimulantes, álcool e tabaco), enquanto em Borel et al. (76) apenas o grupo de AEV recebeu estas orientações (exposição sobre dieta, exercícios físicos e modificação do estilo de vida em geral).

### **3. JUSTIFICATIVA**

A Síndrome Obesidade Hipoventilação (SOH) é uma doença grave, com importantes impactos econômicos e sociais. A prevalência da SOH tem aumentado significativamente, de forma paralela ao aumento global da obesidade. Em alguns países, a SOH já é a mais comum indicação de ventilação a nível domiciliar.

O uso de pressão positiva parece ser a pedra angular no tratamento destes pacientes, tendo impacto importante nas trocas gasosas, na qualidade de vida e na qualidade do sono.

Muitos dos pacientes com SOH apresentam concomitantemente a Síndrome da Apneia do Sono (SAOS), e são em sua maioria tratados com uso de ventilação com dois níveis de pressão positiva nas vias aéreas (Bilevel). Entretanto, estudos têm demonstrado desfechos semelhantes com o uso de pressão contínua em via aérea (CPAP), sendo este modo de ventilação mais simples e menos dispendioso.

A motivação em realizar esta revisão da literatura e metanálise se baseia na falta de evidências robustas na literatura até então disponível sobre qual o método mais efetivo para o tratamento dos pacientes com SOH. Os dados deste estudo poderão auxiliar no manejo adequado de um grupo de pacientes cada vez mais prevalente em consultórios médicos e enfermarias.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivos Gerais**

Revisar sistematicamente os efeitos do suporte ventilatório com dois níveis de pressão positiva (Bilevel) em pacientes com SOH, comparando-o a outras modalidades terapêuticas.

### **4.2 Objetivos Específicos**

Avaliar os efeitos do suporte ventilatório com dois níveis de pressão positiva (Bilevel) em pacientes com síndrome obesidade hipoventilação, comparando-o a outras modalidades terapêuticas quanto a modificações em:

- Níveis de dióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$ ) e demais gases arteriais.
- Qualidade de vida e a qualidade do sono.
- Sonolência diurna.
- Adesão ao tratamento.
- Perda de peso.



## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *The Lancet Respiratory medicine*. 2015;3(4):310-8.
2. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep medicine*. 2010;11(5):441-6.
3. Darien I. *International Classification of Sleep Disorders – Third Edition* 2014.
4. Park JG, Ramar K, Olson EJ. Updates on definition, consequences, and management of obstructive sleep apnea. *Mayo Clinic proceedings*. 2011;86(6):549-54; quiz 54-5.
5. Piper AJ, Grunstein RR. Big breathing: the complex interaction of obesity, hypoventilation, weight loss, and respiratory function. *Journal of applied physiology*. 2010;108(1):199-205.
6. Bingol Z, Pihtili A, Cagatay P, Okumus G, Kiyan E. Clinical predictors of obesity hypoventilation syndrome in obese subjects with obstructive sleep apnea. *Respiratory care*. 2015;60(5):666-72.
7. Piper A. Obesity Hypoventilation Syndrome: Weighing in on Therapy Options. *Chest*. 2016;149(3):856-68.
8. Monneret D. Bicarbonate or base excess in early obesity hypoventilation syndrome: a methodologic viewpoint. *Chest*. 2015;147(6):e231.
9. Hart N, Mandal S, Manuel A, Mokhlesi B, Pepin JL, Piper A, et al. Obesity hypoventilation syndrome: does the current definition need revisiting? *Thorax*. 2014;69(1):83-4.
10. Balachandran JS, Masa JF, Mokhlesi B. Obesity Hypoventilation Syndrome Epidemiology and Diagnosis. *Sleep medicine clinics*. 2014;9(3):341-7.
11. Pierce AM, Brown LK. Obesity hypoventilation syndrome: current theories of pathogenesis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2015;21(6):557-62.
12. Mokhlesi B, Tulaimat A, Faibussowitsch I, Wang Y, Evans AT. Obesity hypoventilation syndrome: prevalence and predictors in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. 2007;11(2):117-24.
13. Mokhlesi B, Saager L, Kaw R. Q: Should we routinely screen for hypercapnia in sleep apnea patients before elective noncardiac surgery? *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2010;77(1):60-1.
14. Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome: a state-of-the-art review. *Respiratory care*. 2010;55(10):1347-62; discussion 63-5.
15. Kessler R, Chaouat A, Schinkewitch P, Faller M, Casel S, Krieger J, et al. The obesity-hypoventilation syndrome revisited: a prospective study of 34 consecutive cases. *Chest*. 2001;120(2):369-76.
16. Mokhlesi B, Tulaimat A. Recent advances in obesity hypoventilation syndrome. *Chest*. 2007;132(4):1322-36.
17. Berg G, Delaive K, Manfreda J, Walld R, Kryger MH. The use of health-care resources in obesity-hypoventilation syndrome. *Chest*. 2001;120(2):377-83.
18. Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, Fedorowicz A, Gozansky WS, Gaudio JC, et al. Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. *The American journal of medicine*. 2004;116(1):1-7.
19. Mokhlesi B, Tulaimat A, Evans AT, Wang Y, Itani AA, Hassaballa HA, et al. Impact of adherence with positive airway pressure therapy on hypercapnia in obstructive sleep apnea. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2006;2(1):57-62.

20. Piper AJ, Wang D, Yee BJ, Barnes DJ, Grunstein RR. Randomised trial of CPAP vs bilevel support in the treatment of obesity hypoventilation syndrome without severe nocturnal desaturation. *Thorax*. 2008;63(5):395-401.
21. Howard ME, Piper AJ, Stevens B, Holland AE, Yee BJ, Dabscheck E, et al. A randomised controlled trial of CPAP versus non-invasive ventilation for initial treatment of obesity hypoventilation syndrome. *Thorax*. 2017;72(5):437-44.
22. Perez de Llano LA, Golpe R, Piquer MO, Racamonde AV, Caruncho MV, Lopez MJ, et al. Clinical heterogeneity among patients with obesity hypoventilation syndrome: therapeutic implications. *Respiration*. 2008;75(1):34-9.
23. Banerjee D, Yee BJ, Piper AJ, Zwillich CW, Grunstein RR. Obesity hypoventilation syndrome: hypoxemia during continuous positive airway pressure. *Chest*. 2007;131(6):1678-84.
24. Mokhlesi B, Kryger MH, Grunstein RR. Assessment and management of patients with obesity hypoventilation syndrome. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):218-25.
25. Lin CC, Wu KM, Chou CS, Liaw SF. Oral airway resistance during wakefulness in eucapnic and hypercapnic sleep apnea syndrome. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2004;139(2):215-24.
26. Ramirez-Molina VR, Gomez-de-Terreros FJ, Barca-Duran J, Masa JF. Non-invasive Positive Airway Pressure in Obesity Hypoventilation Syndrome and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Present and Future Perspectives. *Copd*. 2017;14(4):418-28.
27. Piper AJ, Grunstein RR. Obesity hypoventilation syndrome: mechanisms and management. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183(3):292-8.
28. Olson AL, Zwillich C. The obesity hypoventilation syndrome. *The American journal of medicine*. 2005;118(9):948-56.
29. Iftikhar IH, Roland J. Obesity Hypoventilation Syndrome. *Clinics in chest medicine*. 2018;39(2):427-36.
30. Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST. Effects of obesity and fat distribution on ventilatory function: the normative aging study. *Chest*. 1997;111(4):891-8.
31. Collins LC, Hobery PD, Walker JF, Fletcher EC, Peiris AN. The effect of body fat distribution on pulmonary function tests. *Chest*. 1995;107(5):1298-302.
32. Resta O, Foschino Barbaro MP, Bonfitto P, Talamo S, Mastrosimone V, Stefano A, et al. Hypercapnia in obstructive sleep apnoea syndrome. *The Netherlands journal of medicine*. 2000;56(6):215-22.
33. Javaheri S, Colangelo G, Lacey W, Gartside PS. Chronic hypercapnia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Sleep*. 1994;17(5):416-23.
34. Koenig SM. Pulmonary complications of obesity. *The American journal of the medical sciences*. 2001;321(4):249-79.
35. Laaban JP, Chailleux E. Daytime hypercapnia in adult patients with obstructive sleep apnea syndrome in France, before initiating nocturnal nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest*. 2005;127(3):710-5.
36. Cori JM, O'Donoghue FJ, Jordan AS. Sleeping tongue: current perspectives of genioglossus control in healthy individuals and patients with obstructive sleep apnea. *Nature and science of sleep*. 2018;10:169-79.
37. Sharp JT, Henry JP, Sweany SK, Meadows WR, Pietras RJ. The Total Work of Breathing in Normal and Obese Men. *The Journal of clinical investigation*. 1964;43:728-39.
38. Holley HS, Milic-Emili J, Becklake MR, Bates DV. Regional distribution of pulmonary ventilation and perfusion in obesity. *The Journal of clinical investigation*. 1967;46(4):475-81.
39. Rubinstein I, Zamel N, DuBarry L, Hoffstein V. Airflow limitation in morbidly obese, nonsmoking men. *Annals of internal medicine*. 1990;112(11):828-32.
40. Lopata M, Freilich RA, Onal E, Pearle J, Lourenco RV. Ventilatory control and the obesity hypoventilation syndrome. *The American review of respiratory disease*. 1979;119(2 Pt 2):165-8.

41. Kress JP, Pohlman AS, Alverdy J, Hall JB. The impact of morbid obesity on oxygen cost of breathing ( $\text{VO}_2\text{RESP}$ ) at rest. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;160(3):883-6.
42. Leech JA, Onal E, Baer P, Lopata M. Determinants of hypercapnia in occlusive sleep apnea syndrome. *Chest*. 1987;92(5):807-13.
43. Piper AJ, Yee BJ. Hypoventilation syndromes. *Comprehensive Physiology*. 2014;4(4):1639-76.
44. Kalra SP. Central leptin insufficiency syndrome: an interactive etiology for obesity, metabolic and neural diseases and for designing new therapeutic interventions. *Peptides*. 2008;29(1):127-38.
45. Tankersley C, Kleeberger S, Russ B, Schwartz A, Smith P. Modified control of breathing in genetically obese (ob/ob) mice. *Journal of applied physiology*. 1996;81(2):716-23.
46. Tankersley CG, O'Donnell C, Daoood MJ, Watchko JF, Mitzner W, Schwartz A, et al. Leptin attenuates respiratory complications associated with the obese phenotype. *Journal of applied physiology*. 1998;85(6):2261-9.
47. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *The New England journal of medicine*. 1996;334(5):292-5.
48. Berger KI, Ayappa I, Sorkin IB, Norman RG, Rapoport DM, Goldring RM.  $\text{CO}_2$  homeostasis during periodic breathing in obstructive sleep apnea. *Journal of applied physiology*. 2000;88(1):257-64.
49. Berger KI, Ayappa I, Sorkin IB, Norman RG, Rapoport DM, Goldring RM. Postevent ventilation as a function of  $\text{CO}_2$  load during respiratory events in obstructive sleep apnea. *Journal of applied physiology*. 2002;93(3):917-24.
50. Norman RG, Goldring RM, Clain JM, Oppenheimer BW, Charney AN, Rapoport DM, et al. Transition from acute to chronic hypercapnia in patients with periodic breathing: predictions from a computer model. *Journal of applied physiology*. 2006;100(5):1733-41.
51. Ayappa I, Berger KI, Norman RG, Oppenheimer BW, Rapoport DM, Goldring RM. Hypercapnia and ventilatory periodicity in obstructive sleep apnea syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(8):1112-5.
52. Goldring RM, Turino GM, Heinemann HO. Respiratory-renal adjustments in chronic hypercapnia in man. Extracellular bicarbonate concentration and the regulation of ventilation. *The American journal of medicine*. 1971;51(6):772-84.
53. Goldring RM, Heinemann HO, Turino GM. Regulation of alveolar ventilation in respiratory failure. *The American journal of the medical sciences*. 1975;269(2):160-70.
54. Heinemann HO, Goldring RM. Bicarbonate and the regulation of ventilation. *The American journal of medicine*. 1974;57(3):361-70.
55. Pankow W, Hijjeh N, Schuttler F, Penzel T, Becker HF, Peter JH, et al. Influence of noninvasive positive pressure ventilation on inspiratory muscle activity in obese subjects. *The European respiratory journal*. 1997;10(12):2847-52.
56. Heinemann F, Budweiser S, Dobroschke J, Pfeifer M. Non-invasive positive pressure ventilation improves lung volumes in the obesity hypoventilation syndrome. *Respiratory medicine*. 2007;101(6):1229-35.
57. de Lucas-Ramos P, de Miguel-Diez J, Santacruz-Siminiani A, Gonzalez-Moro JM, Buendia-Garcia MJ, Izquierdo-Alonso JL. Benefits at 1 year of nocturnal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Respiratory medicine*. 2004;98(10):961-7.
58. Masa JF, Corral J, Alonso ML, Ordax E, Troncoso MF, Gonzalez M, et al. Efficacy of Different Treatment Alternatives for Obesity Hypoventilation Syndrome. Pickwick Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2015;192(1):86-95.

59. Masa JF, Corral J, Caballero C, Barrot E, Teran-Santos J, Alonso-Alvarez ML, et al. Non-invasive ventilation in obesity hypoventilation syndrome without severe obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2016;71(10):899-906.
60. Perez de Llano LA, Golpe R, Ortiz Piquer M, Veres Racamonde A, Vazquez Caruncho M, Caballero Muinelos O, et al. Short-term and long-term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Chest*. 2005;128(2):587-94.
61. Piper AJM, O.A. Obesity hypoventilation syndrome: updating a weighty concern. *Minerva Pneumologica* 2017;2017 March;56(1):47-58.
62. Piper AJ, BaHammam AS, Javaheri S. Obesity Hypoventilation Syndrome: Choosing the Appropriate Treatment of a Heterogeneous Disorder. *Sleep medicine clinics*. 2017;12(4):587-96.
63. Castro-Anon O, Perez de Llano LA, De la Fuente Sanchez S, Golpe R, Mendez Marote L, Castro-Castro J, et al. Obesity-hypoventilation syndrome: increased risk of death over sleep apnea syndrome. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117808.
64. Salord N, Mayos M, Miralda RM, Farre A, Carreras M, Sust R, et al. Continuous positive airway pressure in clinically stable patients with mild-to-moderate obesity hypoventilation syndrome and obstructive sleep apnoea. *Respirology*. 2013;18(7):1135-42.
65. Orfanos S, Jaffuel D, Perrin C, Molinari N, Chanez P, Palot A. Switch of noninvasive ventilation (NIV) to continuous positive airway pressure (CPAP) in patients with obesity hypoventilation syndrome: a pilot study. *BMC pulmonary medicine*. 2017;17(1):50.
66. Berry RB, Chediak A, Brown LK, Finder J, Gozal D, Iber C, et al. Best clinical practices for the sleep center adjustment of noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) in stable chronic alveolar hypoventilation syndromes. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2010;6(5):491-509.
67. Contal O, Adler D, Borel JC, Espa F, Perrig S, Rodenstein D, et al. Impact of different backup respiratory rates on the efficacy of noninvasive positive pressure ventilation in obesity hypoventilation syndrome: a randomized trial. *Chest*. 2013;143(1):37-46.
68. Guo YF, Sforza E, Janssens JP. Respiratory patterns during sleep in obesity-hypoventilation patients treated with nocturnal pressure support: a preliminary report. *Chest*. 2007;131(4):1090-9.
69. Murphy PB, Davidson C, Hind MD, Simonds A, Williams AJ, Hopkinson NS, et al. Volume targeted versus pressure support non-invasive ventilation in patients with super obesity and chronic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2012;67(8):727-34.
70. Pluym M, Kabir AW, Gohar A. The use of volume-assured pressure support noninvasive ventilation in acute and chronic respiratory failure: a practical guide and literature review. *Hospital practice*. 2015;43(5):299-307.
71. Storre JH, Seuthe B, Fiechter R, Milioglou S, Dreher M, Sorichter S, et al. Average volume-assured pressure support in obesity hypoventilation: A randomized crossover trial. *Chest*. 2006;130(3):815-21.
72. Tuggey JM, Elliott MW. Randomised crossover study of pressure and volume non-invasive ventilation in chest wall deformity. *Thorax*. 2005;60(10):859-64.
73. Windisch W, Storre JH, Sorichter S, Virchow JC, Jr. Comparison of volume- and pressure-limited NPPV at night: a prospective randomized cross-over trial. *Respiratory medicine*. 2005;99(1):52-9.
74. Schonhofer B, Sonneborn M, Haidl P, Bohrer H, Kohler D. Comparison of two different modes for noninvasive mechanical ventilation in chronic respiratory failure: volume versus pressure controlled device. *The European respiratory journal*. 1997;10(1):184-91.
75. Janssens JP, Metzger M, Sforza E. Impact of volume targeting on efficacy of bi-level non-invasive ventilation and sleep in obesity-hypoventilation. *Respiratory medicine*. 2009;103(2):165-72.

76. Borel JC, Borel AL, Monneret D, Tamisier R, Levy PB, 2012 #20}, Pepin JL. Obesity hypoventilation syndrome: from sleep-disordered breathing to systemic comorbidities and the need to offer combined treatment strategies. *Respirology*. 2012;17(4):601-10.